



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 33 10 263.5
22 Anmeldetag: 22. 3. 83
43 Offenlegungstag: 27. 9. 84

71 Anmelder:

Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

72 Erfinder:

Brunner, Gorig, Prof. Dr.med., 3000 Hannover, DE;
Krick, Gerd, Dr.-Ing., 6380 Bad Homburg, DE;
Mathieu, Bernd, Dr., 6683 Spiesen, DE

11 h
A/
Fig 4
p21-p24

54 Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

Verfahren zum Entfernen von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Flüssigkeit durch eine polymere Membran von der Reinigungsflüssigkeit getrennt ist und als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel eingesetzt wird. Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Abtrennung von lipophilen Schadstoffen aus dem Blut, die schwere komaartige Zustände verursachen.

DE 3310263 A1

BEST AVAILABLE COPY

FRESENIUS AG

6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE

R.-A. KUHNEN*, DIPL.-ING.

W. LUDERSCHMIDT**, DR., DIPL.-CHEM.

P.-A. WACKER*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.

11 FR 0456 4/kub

Patentansprüche

1. Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit eine Flüssigkeit einsetzt, die die abzutrennenden Stoffe besser löst als die wässrige Lösung.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine pharmakologisch unbedenkliche Reinigungsflüssigkeit einsetzt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Reinigungsflüssigkeit eine in Wasser im wesentlichen

BÜRO 6370 OBERURSEL**
LINDENSTRASSE 10
TEL 06171/56049
TELEX 4156343 real d

BÜRO 8250 FREISING*
SCHNEGGSTRASSE 3-5
TEL 08161/62091
TELEX 526547 pawad

ZWEIGBÜRO 8300 PASSAU
LUDWIGSTRASSE 2
TEL 0851/36616

1 nicht lösliche Flüssigkeit einsetzt.

5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man als
Reinigungsflüssigkeit hydrophobe organische Stoffe,
höherkettige Kohlenwasserstoffe, Paraffine, Isoparaf-
fine, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, höher
oxigenierte Kohlenwasserstoffe, Siliconöle, Öle tie-
10 rischen und pflanzlichen Ursprungs, Naphtene und/oder
Aromaten mit einem Molekulargewicht bis 1000 einsetzt.

15 6. Verfahren nach Anspruch 5, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß man stark raffinierte
Mineralöle, Öle pflanzlichen und/oder tierischen Ur-
sprungs, die stark hydriert sind, dimethylierte Sili-
cone und/oder perhalogenierte Kohlenwasserstoffe ein-
setzt.

20 7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß man als Reinigungs-
flüssigkeit Baumwollsaatöl, Leinöl, Olivenöl, Ruböl,
Sojabohnenöl, Spermoil und/oder Paraffinöl einsetzt.

25 8. Verfahren nach Anspruch 7, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß die Reinigungsflüssig-
keit in gesättigter Form vorliegt.

30 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß die
Reinigungsflüssigkeiten eine Viskosität von 0,1 - 150,
insbesondere 10 - 80 cSt aufweisen.

35 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 9, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man der
Reinigungsflüssigkeit die Verunreinigungen abfangende
Mittel zusetzt.

- 1 11. Verfahren nach Anspruch 10, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak abfan-
gende Mittel Verbindungen mit einer oder mehreren Car-
boxylgruppen einsetzt.
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak
abfangende Mittel höhere Fettsäuren oder Dicarbonsäu-
ren einsetzt, die ggf. mit einer Carboxylgruppe mit
10 Glycerin verestert sind.
13. Verfahren nach Anspruch 12, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man als Ammoniak ab-
fangende Mittel Glycerinbernsteinsäureester, Oxal-
15 essigsäure und/oder Zitronensäure einsetzt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 13, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die
polymere Membran von der zu reinigenden wässrigen
20 Lösung oder der Reinigungsflüssigkeit benetzt wird,
wobei die Poren der Membran und ggf. die der anderen
Flüssigkeit zugewandte Fläche der Membran von der Le-
netzenden Flüssigkeit benetzt werden.
- 25 15. Verfahren nach Anspruch 1 oder 14, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als Polymeri-
sate für die Membran regenerierte Cellulose, Cellu-
loseacetat, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure sowie
deren Ester, Polyacrylsäurenitril, Poly(aromatische)-
30 amide, Polycarbonat, Polysulfone, Polyether, Poly-
ethylen, Polypropylen, Polybutene, Polyurethan, Poly-
isobutylen, Polystyrol, Polyvinylether, Polyvinyl-
ester oder PTFE einsetzt.
- 35 16. Verfahren nach Anspruch 1, 14 oder 15, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die polymere Mem-
bran eine Dicke von 1 - 500, vorzugsweise 5 - 300,
insbesondere 10 - 100 μ m aufweist.

- 1 17. Verfahren nach Anspruch 1 oder 15 - 16, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der
mittlere Porendurchmesser der polymeren Membran $50 \text{ \AA} -$
10 10 \mu m , vorzugsweise $0,01 - 1 \text{ \mu m}$, insbesondere $0,05 -$
5 $0,5 \text{ \mu m}$ beträgt.
- 10 18. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach An-
spruch 1, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h
einen Behälter (12, 46), der durch wenigstens eine
polymere Membran (18, 48) in einer erste Behälterhäf-
te (14, 50) und eine zweite Behälterhälfte (16, 52)
geteilt ist, wobei beide Behälterhälften (14, 16, 50,
52) je eine Zulaufleitung (20, 24, 56, 64) und eine
15 Ablaufleitung (22, 26, 60, 68) aufweisen und die erste
Behälterhälfte (14, 50) die zu reinigende wässrige
Lösung (30) aufweist und die zweite Behälterhälfte
(16, 52) mit der Reinigungsflüssigkeit (38) beauf-
schlagt ist, die ein lipophiles Lösungsmittel dar-
stellt.
- 20 19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälterhäf-
te (16, 52) mit einem Reservoir (66) zum Einspeisen
der Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 25 20. Vorrichtung nach Anspruch 18 oder 19, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die zweite Behälter-
hälfte (16, 52) mit einem Filter (78) zum Reinigen der
Reinigungsflüssigkeit verbunden ist.
- 30 21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 - 21, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß in der
Leitung (64) eine Einrichtung (72) zur Erzeugung eines
Druckgefälles angeordnet ist.
- 5 22. Vorrichtung nach Anspruch 21, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Einrichtung (72)

1

über eine Leitung (76) mit einem Drucksensor (74)
verbunden und hierdurch steuerbar ist.

5

10

15

20

25

30

35

FRESENIUS AG
6380 Bad Homburg vdH

PATENTANWÄLTE
R.-A. KUHNEN*, DIPL.-ING.
W. LUDERSCHMIDT**, DR., DIPL.-CHEM.
P.-A. WACKER*, DIPL.-ING., DIPL.-WIRTSCH.-ING.

11 FR 0456 4/kub

Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbesondere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu reinigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden,
- 10 und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens. Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Entfernung von lipophilen, in Körperflüssigkeiten gelösten Schadstoffen, das extrakorporal durchgeführt werden kann.
- 15 Zahlreiche, für den menschlichen Organismus toxische Stoffe sind lipophiler Natur und können daher im wesentlichen nicht über die Niere ausgeschieden werden, sondern müssen in der Leber metabolisiert werden. Dabei
- 20 werden sie häufig in ein wasserlösliches Produkt umgewandelt, das anschließend über die Niere ausgeschieden werden kann.

Dieser Metabolismus fällt jedoch aus, wenn es zu einem akuten Leberversagen kommt, beispielsweise durch eine

BÜRO 6370 OBERURSEL**
LINDENSTRASSE 10
TEL. 06171/56849
TELEX 4186343 real d

BÜRO 8050 FREISING*
SCHNEGGSTRASSE 3-5
TEL. 08161/62091
TELEX 526547 paw a d

ZWEIGBÜRO 8390 PASSAU
LUDWIGSTRASSE 2
TEL. 0851/36616

TELEGRAMMADRESSE PAWAMUC — POSTSCHECK MÜNCHEN 1360 52-802

1 Erkrankung der Leber oder eine Arzneimittelüberdosis.
Durch das Leberversagen treten hohe Spiegel endogener
Toxine auf, die wiederum cerebrale Funktionen hemmen,
komatöse Zustände verursachen und überdies die Entgiftungs-
5 funktion der noch intakten Leberzellen hemmen. Der sich
hierdurch ständig hochschaukelnde Prozeß führt letztlich
zum Tod des Patienten.

In der Leber werden lipophile Toxine, beispielsweise
10 Phenole, Mercaptane und Fettsäuren, durch chemische Um-
wandlung (Hydroxilierung und Konjugierung) enzymatisch
in den wasserlöslichen Zustand überführt. Im überwiegen-
den Maß werden diese Stoffe an die Glucuronsäure mit Hil-
fe von Uridindiphosphoglucuronyltransferase (UDPGT) in
15 Form der Glucuronide gekoppelt, die wasserlöslich sind
und über die Niere ausgeschieden werden können.

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese enzy-
matische Umwandlung zur Entfernung der Toxine nutzbar zu
20 machen. Der Einsatz von Leberhomogenaten, Gewebsscheiben
oder von ganzen Tierlebern führte nicht zu dem gewünsch-
ten Erfolg, da diese entweder schnell ihre Funktion ver-
loren oder den Toxinaustausch, wenn überhaupt, nur sehr
verzögert zuließen.

25 Man schlug daher den Einsatz von Adsorbenzien, insbeson-
dere von Aktivkohle vor, also den vermehrten Einsatz der
Hämoperfusion (vgl. Brunner u. Schmidt, Artificial Liver
Support, Springer-Verlag, Berlin, 1981, S.46 ff). Bei
30 diesem Verfahren, das hochgradig unspezifisch ist, wer-
den nicht nur Toxine, sondern auch eine außergewöhnlich
hohe Zahl von lebenswichtigen Substanzen aus dem Blut
entfernt. So sinkt beispielsweise der Spiegel der im
Blut befindlichen Hormone nahezu auf Null ab, so daß die
35 Schäden einer solchen Behandlung größer sind als ihr
Nutzen.

1 Ein Verfahren der eingangs erwähnten Art stellt die Hämodyalyse dar, bei der die Körperflüssigkeit Blut an der
einen Seite einer Membran vorbeigeführt wird, deren andere Seite von einer wässrigen Dialyselösung umspült wird.
5 Infolge des Konzentrationsunterschieds zwischen diesen beiden, durch die Membran getrennten wässrigen Flüssigkeiten diffundieren die zu entfernenden wasserlöslichen Stoffwechselprodukte, beispielsweise Harnstoff u.dgl.
durch die Membran und werden von der wässrigen Dialyselösung abtransportiert. Da auf beiden Seiten wässrige
10 Flüssigkeiten vorliegen, können im Blut solubilisierete, lipophile Substanzen in aller Regel nicht durch die Membran in die Dialyselösung diffundieren, die im wesentlichen nur Elektrolytsalze aufweist und somit keine solubilisierenden Eigenschaften besitzt.
15

Auch mit der Hämofiltration kann dieses Problem nicht gelöst werden, da an der Membran lediglich Wasser abgepreßt wird, die nur wasserlösliche Bestandteile mit sich führt.
20 Es bleiben also die lipophilen Bestandteile im Blut zurück, so daß auch hierdurch keine Abtrennung erfolgen kann.

Es wurden daher Versuche mit einem Flüssigmembranenzymreaktor (vgl. vorstehende Monographie, S. 219) unternommen, um mit der Flüssigmembrantechnik lipophile Substanzen, beispielsweise Lebertoxine, zu entfernen. Dabei wird
25 durch spezielle Verfahrensweisen eine Flüssigmembran zwischen der zu reinigenden Lösung und der Reinigungslösung angeordnet, üblicherweise in Form einer Emulsion, deren Tröpfchen die Reinigungsflüssigkeit eingeschlossen
30 enthält, wobei die Tropfenoberfläche durch die Flüssigmembran gebildet wird. Diese Flüssigmembran besteht üblicherweise aus einem nicht in Wasser löslichen, die
35 lipophilen Stoffe jedoch gut lösenden Lösungsmittel, beispielsweise unpolaren Flüssigkeiten, wie Paraffin u. dgl. Derartige Flüssigmembranen und Verfahren zu ihrer

1 Herstellung sind beispielsweise in den deutschen Patent-
schriften 16 19 867, 22 22 067, 25 18 742, 21 48 098,
24 34 550 sowie den US-PSen 34 10 794, 37 79 907 u.dgl.
beschrieben.

5

Im vorstehenden Enzymreaktor wird eine wässrige Lösung,
die die abzutrennende lipophile Substanz enthält, mit
einer Emulsion vermischt, die, wie vorstehend erläutert,
aus einer Vielzahl von Tröpfchen besteht, deren Oberflä-
10 che die Flüssigmembran aufweist. Als Reinigungslösung
enthalten diese Tröpfchen beispielsweise eine Enzymlö-
sung, die die lipophilen Substanzen in eine wasserlös-
liche Form überführen kann. Legt man beispielsweise Phe-
nol oder Naphtol in flüssiger Lösung vor und vermischt
15 diese Lösung mit dieser Emulsion, so stellt man fest,
daß das lipophile Phenol die lipophile Flüssigmembran-
schicht durchdringt, von der Enzymphase aufgenommen und
in dieser durch entsprechende enzymatische Umwandlung in
ein hydrophiles Reaktionsprodukt umgewandelt wird, das
20 nicht mehr durch die hydrophobe Membran rückdiffundieren
kann. Somit kann eines der schädlichsten Toxine aus dem
System durch Extraktion mit Hilfe einer Flüssigmembran
entfernt werden.

25 Obwohl die Extraktion mit der Flüssigmembrantechnik zu-
nächst als besonders vorteilhaft erscheint, weist sie
den Nachteil auf, daß die eingesetzten Emulsionen na-
türlich von dem zu reinigenden System abgetrennt werden
müssen, was zunächst einen zusätzlichen Arbeitsschritt
30 darstellt.

Die Abtrennung der Emulsion erfolgt entweder durch die
natürliche Trennung zweier Phasen, durch Zentrifugieren
oder durch Zusatz eines emulsionbrechenden Mittels.
35 Während im ersten Fall nicht sichergestellt ist, daß
Restbestände der Emulsion in dem zu reinigenden System
zurückbleiben, wird im zweiten Fall das gesamte System
hohen Zentrifugalkräften unterzogen, die insbesondere

1 bei biologischen Flüssigkeiten, wie Blut, zur Zerstörung
der Blutkörperchen führen. Auch der Einsatz von emul-
sionsbrechenden Mitteln ist bei biologischen Flüssigkei-
ten nicht angebracht, da diese selbst im wesentlichen
5 toxisch sind und somit für diese Zwecke nicht eingesetzt
werden können.

Auch die natürliche Trennung der Emulsion von einem wäss-
rigen System hat sich gerade bei biologischen Flüssigkei-
10 ten als nicht durchführbar erwiesen, da die Folgeerschei-
nungen nicht zu übersehen sind, wenn derartige Flüssig-
keitsmembran-Emulsionen direkt mit Blut in Berührung ge-
bracht werden und evtl. Restbestände der die Flüssigmem-
bran bildenden Flüssigkeit im Blut zurückbleiben.

15 Demzufolge liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein
Verfahren der eingangs erwähnten Art zu schaffen, mit
dem kontinuierlich lipophile Stoffe aus einem wässrigen
System entfernt werden können, ohne daß eine Vermischung
20 des wässrigen Systems mit der zu extrahierenden Flüssig-
keit stattfindet.

Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine
Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, mit der das vor-
25 stehende Verfahren durchführbar ist.

Diese Aufgaben werden durch die Erfindung gelöst.

30 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Entfernung
von lipophilen Stoffen aus wässrigen Lösungen, insbeson-
dere aus biologischen Flüssigkeiten, bei dem die zu rei-
nigende Lösung und die Reinigungsflüssigkeit durch eine
Membran getrennt sind und an dieser vorbeigeführt werden
und die dadurch gekennzeichnet ist, daß man als Reini-
35 gungsflüssigkeit ein lipophiles Lösungsmittel einsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist zunächst im wesent-
lichen das gleiche Trennverhalten wie die bekannte

1 Flüssigmembrantechnik auf, ohne jedoch dessen Nachteile zu besitzen. Es werden also hochselektiv lipophile Stoffe aus wässrigen Lösungen abgetrennt und aus dem gesamten System entfernt.

5

Es weist gegenüber der Flüssigmembrantechnik den Vorteil auf, daß keine Emulsionen hergestellt werden müssen, daß also die Einverleibung der Reinigungsflüssigkeit in eine Flüssigmembranphase entfällt und auch keine Emulsionen mit der zu reinigenden Lösung vermischt werden müssen. Damit entfällt auch eine Abtrennung der Emulsion von dem zu reinigenden System, so daß keine schädlichen Wirkungen auftreten können.

10

15 Das erfindungsgemäße Verfahren wird folgendermaßen durchgeführt:

Die zu reinigende wässrige Lösung, beispielsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, wird an einer polymeren Membran entlanggeführt, wobei es möglich ist, eine Membran mit polaren oder unpolaren Eigenschaften einzusetzen. Dieser Verfahrensschritt unterscheidet sich im wesentlichen nicht von der Flüssigkeitsführung auf der Blutseite bei der Hämodialyse oder Hämofiltration.

20

25

Auf der anderen Seite der Membran wird jedoch im Gegensatz zur Hämodialyse, bei der ein wässriges System eingesetzt wird, als Reinigungsflüssigkeit ein im wesentlichen lipophiles Lösungsmittel eingesetzt, dessen Lösungsvermögen für lipophile Stoffe erheblich über dem von Wasser liegt.

30

An der hydrophoben Membran entsteht durch das Vorbeileiten unterschiedlicher Flüssigkeiten eine Phasengrenzschicht, da die Membran eine Barriere darstellt und in einer bevorzugten Ausführungsform die beiderseitig vorliegenden Flüssigkeiten ineinander im wesentlichen nicht lösbar sind. Aufgrund des vorliegenden Konzentrations-

35

1 gefälles permeieren die im wässrigen System, beispiels-
weise Blut, vorliegenden lipophilen Substanzen, beispiels-
weise die vorstehend genannten Lebertoxine, durch die
hydrophobe Membran und durch die Phasengrenzschicht und
5 werden von der Reinigungsflüssigkeit aufgenommen, die die-
se Stoffe erheblich besser solvatisiert als die wässrige
Lösung.

10 Anschließend wird die Reinigungsflüssigkeit entweder so-
lange im Kreis geführt, bis ihre Aufnahmefähigkeit für
die lipophilen Substanzen erschöpft ist, also das Konzen-
trationsgefälle zwischen den beiden Flüssigkeiten ausge-
glichen ist, und anschließend ausgetauscht oder aber wäh-
rend der Extraktion der lipophilen Substanzen stetig von
15 diesen befreit, beispielsweise durch Adsorption dieser
Substanzen an entsprechenden Adsorbenzien, elektrochemi-
sche Abtrennung, chemische Umsetzung oder Ausfällung die-
ser Substanzen u.dgl.

20 Nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren
ist die zu reinigende Flüssigkeit im wesentlichen von den
abzutrennenden lipophilen Stoffen befreit und kann
wunschgemäß wieder eingesetzt werden.

25 Es spielt dabei, wie vorstehend erläutert, keine nennens-
werte Rolle, welche Polaritätseigenschaften eine Membran
besitzt, sofern sichergestellt ist, daß wenigstens eine
der beiden Flüssigkeiten die Membran benetzt. Da im Re-
gelfall Wasser als polares Lösungsmittel auf der Seite
30 der zu reinigenden Lösung und ein unpolares Lösungsmit-
tel, das in Wasser im wesentlichen nicht lösbar ist, vor-
liegen, wird eine dieser Flüssigkeiten die Membran be-
netzen, so daß die Membranöffnungen durch eines der bei-
den Lösungsmittel gefüllt ist. Da die benetzende Flüssig-
35 keit zugleich in aller Regel in einem dünnen Film auf
die unmittelbar der anderen Flüssigkeit zugewandten Ober-
fläche der polymeren Membran aufziehen wird, stehen die
beiden Flüssigkeiten in Form einer im wesentlichen zwei-

1 dimensionalen Grenzschicht unmittelbar in Berührung, so
daß die zu extrahierenden lipophilen Stoffe aus der wäss-
rigen Lösung in die Reinigungsflüssigkeit diffundieren
und somit entfernt werden können.

5

Nach der Reinigung kann die Membran bzw. ein aus einer
Vielzahl von Membranen hergestelltes Filter wie die Rei-
nigungsflüssigkeit weggeworfen werden, ohne daß es einer
speziellen Aufbereitung bedürfte.

10

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Ausführungsformen sind
in der Zeichnung unter Bezugnahme auf die Beschreibung
erläutert.

15

Es zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Reinigungseinheit
der Erfindung

20

Fig. 2 einen vergrößerten Ausschnitt aus der Reinigungs-
einheit unter Darstellung der benetzten Membran

Fig. 3 einen weiteren vergrößerten Ausschnitt aus der
Reinigungseinheit gemäß der Erfindung unter
Herausstellung der benetzten Membran
und

25

Fig. 4 eine schematische Ansicht der erfindungsgemäßen
Vorrichtung zur Reinigung von wässrigen Lösungen.

30

Zu den in wässrigen Lösungen gelösten Stoffen, die nach
dem Verfahren der Erfindung abgetrennt werden können,
gehören im wesentlichen lipophile Stoffe, die anorgani-
scher oder organischer Art sein können. Unter lipophilen
Stoffen werden auch solche Stoffe verstanden, die glei-
chermaßen in polaren und unpolaren Flüssigkeiten löslich
sind. Es sind sogar solche Stoffe darunter zu verstehen,
die erheblich besser in Wasser löslich sind als in un-
polaren Lösungsmitteln, jedoch noch in den letzteren
eine begrenzte Löslichkeit besitzen. Die Grenze ist je-

35

1 doch dann erreicht, wenn bei der Durchführung des erfindungs-
gemäßen Verfahrens praktisch keine nennenswerte Ex-
traktion der zu extrahierenden Stoffe mehr stattfindet.
5 Dabei spielt es erfindungsgemäß keine wesentliche Rolle,
ob diese Stoffe neutral, sauer oder basisch sind, sofern
sie in der Reinigungsflüssigkeit zumindest im geringen
Umfang löslich sind.

10 Bei Verwendung von Blut als zu reinigender Phase, bei-
spielsweise zur Abtrennung der beim Leberversagen auftre-
tenden Toxine oder von dem Blut gelösten Arzneimitteln,
wird man als Reinigungsflüssigkeit eine solche Flüssig-
keit wählen, die einerseits die Toxine wenigstens etwas
15 zu solvatisieren vermag, andererseits jedoch für den Pa-
tienten unschädlich ist und das Blut nicht angreift. Ins-
besondere werden solche Flüssigkeiten eingesetzt, die ein
erheblich besseres Lösungsvermögen gegenüber den zu ex-
trahierenden Stoffen aufweisen als das Blut selbst
20 und überdies aus pharmakologischen Gesichtspunkten unbe-
denklich sind. Besonders bevorzugt sind als Reinigungs-
mittel der eben erwähnten Art solche Lösungsmittel, die
in Wasser nicht löslich sind. Unter in Wasser nicht lös-
lichen Lösungsmitteln werden solche Lösungsmittel ver-
standen, die in Wasser höchstens zu 1 - 2 Vol.-% löslich
25 sind. Hierzu gehören höherkettige Kohlenwasserstoffe,
beispielsweise Paraffine oder Isoparaffine, halogenierte
Kohlenwasserstoffe, Ether, höhere oxigenierte Verbindun-
gen, wie Alkohole, Ketone, Säuren und Ester. Weiterhin
können hierfür Siliconöle, Öle pflanzlichen und tieri-
30 schen Ursprungs, Naphtene und Aromaten mit einem Moleku-
largewicht bis 1000 verwendet werden.

35 Bevorzugt sind für die Anwendung beim Menschen stark
raffinierte Mineralöle, zu denen auch die Paraffinkoh-
lenwasserstoffe gehören. Weiterhin können Öle pflanzli-
chen und tierischen Ursprungs, wie Sojabohnenöl, Baum-
wollsaatöl u.dgl. eingesetzt werden. Diese Öle können
auch im stark hydrierten Zustand in vorteilhafter Weise

1 eingesetzt werden, wobei sie mindestens 10 Gew.-% mehr Wasserstoff enthalten als bei normaler Sättigung.

5 Weiterhin können dimethylierte Silicone eingesetzt werden. Ebenfalls geeignet sind perhalogenierte Kohlenwasserstoffe.

10 Derartige Lösungsmittel werden beispielsweise von der Firma Merck, Darmstadt, unter der Bezeichnung "Paraffin dickflüssig" und "Paraffin dünnflüssig", von der Firma ESSO unter der Bezeichnung "Bayol 90" und "S 100 N", von Bayer als Siliconöl A usw. vertrieben.

15 Besonders bevorzugt sind vom pharmakologischen Standpunkt aus die pflanzlichen und tierischen Öle, beispielsweise Baumwollsaatöl, Leinöl, Olivenöl, Rüböl, Sojabohnenöl und Spermöl, sowie physiologisch unbedenkliches Paraffinöl. Insbesondere sollen die natürlichen Öle in gesättigter

20

Diese Lösungsmittel weisen bei normaler Körpertemperatur eine Viskosität von 0,1 - 150, insbesondere 10 - 80 cSt auf.

25

Neben den vorstehend genannten Toxinen Phenolen, Merkap-
tanen und Fettsäuren weist das Blut beim Leberversagen
einen stark erhöhten Spiegel von Ammoniumionen auf. Die-
se Ammoniumionen liegen mit dem Ammoniak im Gleichgewicht
30 vor, das sowohl in polaren als auch unpolaren Lösungsmit-
teln sehr gut löslich ist. Demzufolge können Ammonium-
ionen unter Abspaltung eines Protons in Form des reinen
Ammoniaks in eine lipophile Phase übergehen, wobei der
ionische Zustand ohne Schwierigkeiten aufgehoben werden
35 kann. Um auch das Ammoniak aus dem Blut abzutrennen,
wird die vorstehend erwähnte Reinigungsflüssigkeit mit
einem Ammoniak abfangenden Mittel vermischt, beispiels-
weise mit Carboxylgruppen aufweisenden Verbindungen. Vor-
zugsweise wird man als Carboxylgruppen aufweisende Ver-

- 1 bindungen Carbonsäuren einsetzen, die vorteilhafter Weise
physiologisch unbedenklich sind. Hierzu gehören die zur
Bildung der vorstehend erwähnten Öle beitragenden höheren
Fettsäuren in reinem Zustand, Dicarbonsäuren, die ggf.
5 mit einer Carboxylgruppe mit Glycerin verestert sind, wo-
bei die zweite Carboxylgruppe mit Ammoniak reagieren
kann, beispielsweise Glycerinbernsteinsäureester, Oxal-
essigsäure, Zitronensäure u.dgl.
- 10 Bei der Extraktion dringt die zu extrahierende Komponente
aus der wässrigen zu reinigenden Lösung in die Phasen-
grenzschicht ein, die durch das Lösungsmittel gebildet
wird. Als Phasengrenzschicht wird also die Schicht be-
zeichnet, die durch den Teil der Flüssigkeit gebildet
15 wird, der entweder auf der Oberfläche der Membran haftet,
diese also benetzt oder sich in den Poren der Membran be-
findet. Diese Phasengrenzschicht permeierendie abzutren-
nenden Substanzen und gelangen anschließend in das Reini-
gungsmittel. Welche der beiden Lösungsmittel nun die Pha-
20 sengrenzschicht bildet, hängt von den Polaritätseigen-
schaften der eingesetzten Membran ab. Sofern eine hydro-
phile Membran eingesetzt wird, wird diese von dem Wasser
benetzt und durchsetzt. Andererseits wird eine hydrophobe
Membran von dem lipophilen Lösungsmittel benetzt und
25 durchsetzt. Somit stellt die Membran in jedem Fall eine
Barriere für das Lösungsmittel mit anderen Polaritäts-
eigenschaften dar.
- 30 Eine derartige Membran ist zweckmäßigerweise nur für be-
stimmte Stoffe mit einem bestimmten Durchmesser durchlässig.
Dieses Trennvermögen hängt natürlich von der Viel-
zahl der Membranöffnungen ab, mit der die Membran verse-
hen ist. Deswegen trifft also der mittlere Durchmesser
der Membranöffnungen die Selektion der Teilchen. Erfin-
35 dungsgemäß wird der Durchmesser einer Membranöffnung so
gewählt, daß einerseits die benetzende Flüssigkeit nicht
durch die Membran hindurchtritt und sich mit der nicht-
benetzenden Flüssigkeit vermischt und andererseits der

1 angestrebte Stoffaustausch praktisch nicht behindert
wird.

Die Dicke der Membran ist ebenfalls zu beachten, da diese
5 die Länge der Poren und damit die von den abzutrennenden
Stoffen zu permeierende Strecke festlegt. Diese Strecke
bedingt die Trennleistung des gesamten Systems, so daß
es vorteilhaft ist, eine möglichst dünne Membran einzu-
setzen, wenn eine hohe Abtrenngeschwindigkeit erreicht
10 werden soll.

Es hat sich herausgestellt, daß die Membranen, die übli-
cherweise für Dialysefilter bei künstlichen Nieren einge-
setzt werden, diese Erfordernisse erfüllen, so daß es
15 zweckmäßig ist, auf diese Membranen zurückzugreifen. Da-
bei spielt es keine wesentliche Rolle, ob diese Membranen
im wesentlichen eben ausgebildet sind oder aber in Form
eines Hohlfadens vorliegen. Weiterhin können neben symme-
trischen auch asymmetrische Membranen eingesetzt werden,
20 bei denen die als Filter wirkende Membran durch eine
schwammartige mikroporöse Stützschrift unterstützt ist.

Derartige Filter bestehen, sofern sie aus einer ebenen
Membran gebildet werden, aus einer Vielzahl von überein-
25 ander gestapelten Membranlagen und, sofern sie aus Hohl-
fäden aufgebaut sind, aus einem Bündel von Hohlfäden, die
innerhalb eines Gehäuses angeordnet sind und deren Enden
jeweils von einer Dichtmasse umgeben sind. Beide Filter-
arten erlauben den Zutritt von zwei Flüssigkeiten durch
30 jeweils zwei entsprechende Zulauf- und Ablaufstutzen.

Beispiele für polymere Materialien derartiger Membranen
sind regenerierte Cellulose, Celluloseacetat, Polyvinyl-
alkohol, Polyacrylsäure sowie deren Ester, Polyacrylsäure-
35 nitril, Poly(aromatische)amide, wie Polyamid-Benzoesäurehydra-
zid, Polycarbonat, Polysulfone, Polyether, Polyethylen,
Polypropylen, Polybutene, Polyurethan, Polyisobutylen,
Polystyrol, Polyvinylether, Polyvinylester, PTFE u.dgl.

- 1 Derartige Membranen und daraus hergestellte Dialysatoren sind beispielsweise unter der Bezeichnung "Cuprophane", AN 69, RP 610 (Rhönepoulenc) Lundiamajor und Lundiamajor-highflux (Gambro) und Hemoflow (MTS), ultra-flo (Baxter-Travenol) u.dgl. im Handel erhältlich.

Bevorzugt sind polymere Membranen auf der Basis von Celluloseacetat, Polyacrylnitril, Polymethylmethacrylat, Polysulfon und Polypropylen, wobei das letztere hydrophob ist.

- 10 Diese Membranen können sowohl in ebener Form als auch in Form eines Hohlfadens hergestellt werden. Ein derartiger Hohlfaden auf der Basis von Polypropylen wird beispielsweise von der Firma Enka AG unter der Bezeichnung PS 504 und 510 hergestellt.

- 15 Bei derartigen Membranen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, daß die Membrandicke in einem Bereich von 1 - 500, vorzugsweise 5 - 300, insbesondere 10 - 100 μm liegt.

- 20 Die maximale Öffnung oder Porenweite kann ebenfalls in einem weiten Bereich variieren. Zweckmäßigerweise liegt sie in einem Bereich von 50 Å - 10 μm , vorzugsweise 0,01 - 1, insbesondere 0,05 - 0,5 μm .

- 25 Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei jeder Temperatur durchgeführt werden, bei der die Phasengrenzschicht und die Flüssigmembran stabil bleiben. Zweckmäßigerweise wird man entweder bei der Umgebungstemperatur oder bei der Körpertemperatur des Patienten arbeiten.

- 30 Wie bereits vorstehend festgestellt, soll die benetzende Flüssigkeit nicht aus den Membranporen in die nichtbenetzende Flüssigkeit übertreten, da eine Vermischung dieser beiden Flüssigkeiten unerwünscht ist. Dies ist insbesondere bei dem Einsatz von hydrophoben Membranen der Fall, da die lipophilen Flüssigkeiten, die eine derartige
35 Membran benetzen, generell nicht in das Blut übertreten sollen, um in jedem Fall lebensbedrohende Zustände zu vermeiden.

19

1 Um den Austritt der benetzenden Flüssigkeit zu vermeiden,
wird der Eintrittsdruck der nichtbenetzenden Flüssigkeit
auf die Membranoberfläche vorteilhafterweise größer sein,
als der zur Vermeidung des Austritts der benetzenden Flüssigkeit
5 aus der Membranoberfläche notwendige Differenz-
druck zwischen den beiden Flüssigkeiten. Demzufolge wird
also entweder die Membran bezüglich ihrer Porengröße und
Porenlänge so gewählt, daß die vorstehend erwähnten Druck-
verhältnisse sicher eingehalten werden oder aber es wird
10 ein Unterdruck auf der Seite der benetzenden Flüssigkeit
oder aber ein Überdruck auf der Seite der nichtbenetzenden
Flüssigkeit an die Membran angelegt.

Vorteilhafterweise wird man bei Membranen, die die vorstehend
15 erwähnten Abmessungen haben, einen relativen Unter-
druck bzw. Überdruck auf der Seite der benetzenden bzw.
nichtbenetzenden Flüssigkeit von 200 - 500 mm/Hg anlegen.

Dieser Unterdruck soll jedoch so eingestellt sein, daß
20 lediglich eine Vermischung der Flüssigkeiten verhindert,
nicht jedoch der Austausch der Verunreinigungen behindert
wird.

25

30

35

Fig. 1 zeigt eine Reinigungseinheit 10, die einen Behälter 12 aufweist, der in zwei Hälften 14 und 16 mittels einer Membran 18 geteilt ist. Dabei dient die Behälterhälfte 14 zur Aufnahme der zu reinigenden wässrigen Lösung, die über einen Zulauf 20 zugeführt wird und einen Ablauf 22 abgeführt wird. Die Reinigungsflüssigkeit läuft ebenfalls über einen Zulauf 24 zu und wird durch einen Ablauf 26 abgezogen.

In den Fig. 2 und 3 ist die Membran 18 vergrößert dargestellt gemäß dem in Fig. 1 gestrichelten Bereich. Die Membran 18 weist auf der einen Seite eine Oberfläche 28 auf, die der Behälterhälfte 14 zugewandt ist und mit der wässrigen Lösung 30 in Berührung steht. Bei der in Fig. 2 gezeigten Ausführungsform wird eine hydrophile Membran, beispielsweise aus Cellulosacetat eingesetzt, die in ihre Poren 32 die wässrige Lösung 30 aufnimmt. Die andere Oberfläche 34 der Membran wird ebenfalls noch von der wässrigen Lösung unter Bildung einer Phasengrenzschicht 36 benetzt, die mit der Reinigungsflüssigkeit 38 in Verbindung steht. Diese Phasengrenzschicht muß jedoch nicht zwangsläufig vorliegen, d.h. die Reinigungsflüssigkeit 38 kann auch direkt mit der Oberfläche 34 der Membran 18 in Verbindung stehen und somit nur mit der in den Poren 32 befindlichen wässrigen Lösung 30 wechselwirken.

In Fig. 3 ist eine weitere Ausführungsform der Erfindung gezeigt. In dieser Ausführungsform wird eine Membran aus einem hydrophoben Material, beispielsweise aus Polypropylen eingesetzt. In diesem Fall werden die Poren 30 mit der Reinigungsflüssigkeit gefüllt und die Oberfläche 28 wird ggf. mit einem dünnen Film 40 überzogen, der ebenfalls aus der Reinigungsflüssigkeit 38 besteht. Dieser Film 40 bzw. die in den Poren 32 befindliche Reinigungsflüssigkeit 38 tritt dann mit der wässrigen Lösung 30 in Berührung, so daß die darin gelösten lipophilen Substanzen in die Reinigungsflüssigkeit übertreten können.

- 1 In Fig. 4 ist schematisch eine Vorrichtung 42 gezeigt, die
zur Reinigung von Blut eingesetzt werden kann, das mit
lipophilen Substanzen verunreinigt ist. Diese Vorrichtung
42 weist eine Reinigungseinheit 44 auf, in deren Gehäuse
5 46 eine Vielzahl von Membranen 48 angeordnet ist. Aus Grün-
den der Veranschaulichung ist in der Reinigungseinheit
gemäß Fig. 4 nur eine Membran 48 dargestellt.

Diese Membranen 48 teilen das Gehäuse in eine erste Kammer
10 50 und eine zweite Kammer 52, die jeweils nur über die
Membran 48 miteinander strömungstechnisch in Verbindung
sind.

Aus zeichnerischen Gründen ist die in Fig. 4 gezeigte Aus-
15 führungsform der Reinigungseinheit 44 aus flächigen Mem-
branen angeordnet, so daß die optisch voneinander getrenn-
ten Kammern 50 und 52 erhalten werden. Es können jedoch
natürlich auch Hohlfäden als Membranen eingesetzt werden,
wobei der in den Fäden befindliche Hohlraum die eine Kam-
20 mer und der die Fäden umgebende Raum die andere Kammer
darstellt.

Im Betrieb wird ein erster Katheter 54 in eine Vene des
Patienten eingesetzt und über eine Leitung 56 mit der
25 ersten Kammer 50 der Reinigungseinheit 44 verbunden.

Zur Förderung des Blutes ist die Leitung 56 mit einer Pum-
pe 58 verbunden, die das Blut durch die Reinigungseinheit
44 fördert.

30 Die Kammer 50 ist weiterhin mit einer Rückführleitung 60
verbunden, die das durch die erste Kammer 50 geförderte
Blut zu einem zweiten Katheter 62 fördert, der ebenfalls
in dem Patienten eingesetzt ist.

35 Insgesamt gesehen stellt die Anordnung, bestehend aus
Katheter 54, Leitung 56, Pumpe 58, Kammer 50, Rückführ-

1 leitung 60 und Katheter 62, einen Blutkreislauf dar, wie
er beispielsweise aus der Hämodialyse bekannt ist.

5 Auf der anderen Seite der Membran 48 ist - wie vorstehend
erläutert - die zweite Kammer 52 angeordnet. Diese Kammer
52 ist über eine Leitung 64 mit einem Reservoir 66 verbun-
den, das die Reinigungsflüssigkeit enthält.

10 Am Auslaß der Kammer 52 ist eine weitere Leitung 68 vorge-
sehen, die die durch die Kammer 52 entlang der Membran 48
geförderte Reinigungsflüssigkeit wieder aufnimmt.

15 Zu Förderzwecken ist diese Leitung 68 mit einer Pumpe 70
verbunden, die die Reinigungsflüssigkeit stets vom Reser-
voir 66 durch die Leitung 64 in die Kammer 52 und von dort
durch die Leitung 68 in das Reservoir 66 zurückführt.

20 Wie bereits vorstehend beschrieben, kann es vorteilhaft
sein, daß ein positiver oder negativer Transmembrandruck
zwischen den Kammern 50 und 52 angelegt wird. Soll z.B. im
Reinigungsflüssigkeitskreislauf ein Unterdruck angelegt
werden, so ist stromauf der Kammer 52 eine Einrichtung 72
zur Erzeugung eines Druckgefälles zwischen den Kammern 50
und 52 vorgesehen, die vorteilhafterweise mit der Pumpe 70
25 zusammenwirkt. In einer speziellen Ausführungsform ist die
Einrichtung 72 zur Erzeugung eines Druckgefälles als Pumpe
ausgebildet und wirkt somit mit der stromab der Kammer 52
angeordneten Pumpe bei der Erzeugung dieses Druckgefälles
zusammen.

30 Läuft nämlich die als Pumpe ausgebildete Einrichtung 72
mit erhöhten Förderraten gegenüber der Pumpe 70, so wird
zwischen der Pumpe 70 und der Einrichtung 72 ein Überdruck
aufgebaut. Andererseits kann natürlich auch ein Unterdruck
dadurch erzeugt werden, daß die Förderrate der Einrichtung
35 72 geringer ist als die Förderrate der Pumpe 70. Im letzt-
genannten Fall, also zur Erzeugung eines Unterdrucks, kann

- 1 natürlich die Einrichtung 72 auch als Drosselorgan ausgebildet sein.

- 5 Soll die Vorrichtung weitgehend druckfrei arbeiten, so wird die Einrichtung 72 nicht betrieben, d.h. die Reinigungsflüssigkeit kann durch die Leitung 64 ohne äußere Einflüsse strömen.

- 10 Vorteilhafterweise ist die Einrichtung 72 mit einem Drucksensor 74 über eine Leitung 76 verbunden, der die Druckverhältnisse zwischen der Pumpe 70 und der Einrichtung 72 steuert.

- 15 Vorteilhafterweise ist in der Leitung 68 ein Filter 78 zur Aufnahme der Verunreinigungen, beispielsweise ein Adsorptionsfilter aus Aktivkohle, vorgesehen, in dem die Reinigungsflüssigkeit stetig von den lipophilen Verunreinigungen befreit werden kann.

- 20 Das erfindungsgemäße Verfahren kann natürlich nicht nur zur Reinigung von endogenen Toxinen, sondern auch zur Entfernung von exogenen Toxinen, beispielsweise zur Entfernung von in Überdosis eingenommenen Arzneimitteln, eingesetzt werden. Darüber hinaus kann dieses Verfahren auch
25 nach Einnahme von schwermetallhaltigen Mitteln, beispielsweise Pflanzenschutzmitteln (wie Paraquat^(R)) eingesetzt werden. Wie bereits vorstehend erwähnt, ist es in solchen Fällen vorteilhaft, dem lipophilen Lösungsmittel eine darin lösliche Substanz zuzusetzen, die diese Toxine, insbesondere Schwermetallionen, bindet und somit aus dem
30 Gleichgewicht entfernt. Hierzu gehören Chelatbildner, wie EDTA, 8-Hydroxychinolin, fettlösliche, polymere Ionenaustauscher auf COOH-Basis, insbesondere auf anionischer, kationischer oder komplexbildender Basis. Da diese Komplexbildner teilweise ebenfalls toxisch sind, muß entweder
35 eine Diffusion dieser Stoffe in den anderen Kreislauf sicher verhindert werden oder aber diese Stoffe liegen be-

1 reits gekuppelt an lipophile Oligomere vor, die infolge
ihrer Größe nicht mehr durch die Membranporen diffundieren
können.

5 Im übrigen kann das Verfahren neben der in Fig. 4 gezeig-
ten Ausführungsform, bei dem die Reinigungsflüssigkeit im
Kreislauf geführt wird, auch in der sogen. Single-Pass-
Verfahrensweise durchgeführt werden, d.h. es wird Reini-
10 gungsflüssigkeit aus dem Reservoir 66 bis zur Pumpe 70
geführt und dort unmittelbar ausgeschieden. Dementspre-
chend erübrigt sich der Einsatz des Reinigungsfilters 78,
da die Reinigungsflüssigkeit nur einmalig gebraucht wird.

Weiterhin kann das erfindungsgemäße Verfahren natürlich
15 auch zur Reinigung von Abwässern, Industrie flüssigkeiten
usw. eingesetzt werden. So können beispielsweise hochgif-
tige Schwermetallionen und Phenole aus dem Abwasser unter
Verwendung derartiger Filter abgetrennt werden. Dabei wird
sichergestellt, daß selbst hochgiftige Reaktionsmittel,
20 die auf der abzutrennenden Seite vorliegen, nicht in das
Abwasser oder nur in einem sehr geringen Umfang diffundie-
ren können, so daß der Nutzen einer derartigen Behandlung
weit größer ist als die dadurch bestehende potentielle
Gefahr.

25

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

30

35

1 Beispiel 1:

Es wird ein Filter aus ca. 2000 Hohlfäden eingesetzt, die an ihrem stirnseitigen Ende mit der zu reinigenden Flüssigkeit beaufschlagt werden, die durch den Kanal des Hohlfadens strömt. Die Fäden selbst befinden sich in einem Behälter, der vier Öffnungen aufweist. Jeweils zwei Öffnungen stehen mit dem stirnseitigen Ende der Hohlfadenmembran in Verbindung, während die anderen beiden Öffnungen mit dem Innenraum des Behälters in Verbindung stehen, der jeweils von dem stirnseitigen Ende der Hohlfadenmembran hermetisch getrennt ist. Durch die letzten beiden Öffnungen strömt die das Reaktionsmittel enthaltende Flüssigkeit, die die Außenoberfläche der Hohlfadenmembranen umströmt.

15 Es wird eine Hohlfadenmembran aus Celluloseacetat eingesetzt. Dabei hat der Kanal einen mittleren Durchmesser von 0,2 mm, eine mittlere Wandstärke von 0,03 mm und einen maximalen Porendurchmesser von 0,01 μm . Die aktive Oberfläche liegt bei 0,5 m^2 .

Als zu reinigende Flüssigkeit läßt man eine wässrige Lösung von 2 mmol/l Naphtol in 100 mmol/l Trispuffer umlaufen, während als Reinigungsflüssigkeit Paraffinöl für pharmakologische Zwecke eingesetzt wird. In den Reinigungs-
25 kreislauf schaltet man ein Aktivkohlefilter ein, um das Naphtol aus dem Öl abzutrennen.

Man arbeitet bei der Zimmertemperatur und stellt auf der Ölseite einen Überdruck von etwa 0,5 bar ein.
30

Nach wenigen Minuten wird festgestellt, daß das Naphtol aus 1 Ltr. Lösung praktisch vollständig entfernt ist.

35 Beispiel 2:

Beispiel 1 wird wiederholt, mit der Maßgabe, daß eine hydrophobe asymmetrische Polysulfonmembran eingesetzt

1 wird, die von der Fa. Amincon als Hämofiltrationsmembran vertrieben wird. Anstelle des Überdrucks gemäß Beispiel 1 wird ein entsprechend großer Unterdruck eingestellt.

5 Es läßt sich auch hier feststellen, daß das Naphtol innerhalb weniger Minuten auf die lipophile Seite gewandert ist.

10

15

20

25

30

35

Lipid removal

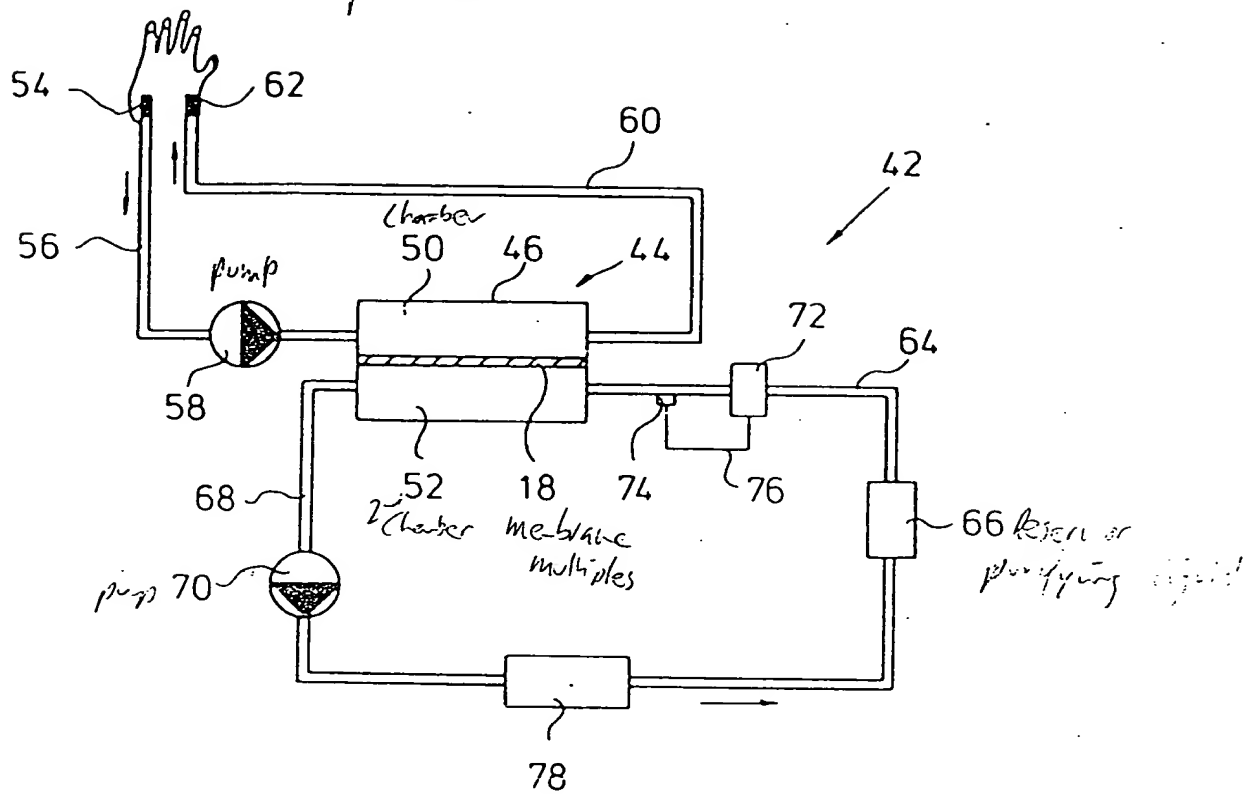


FIG. 4

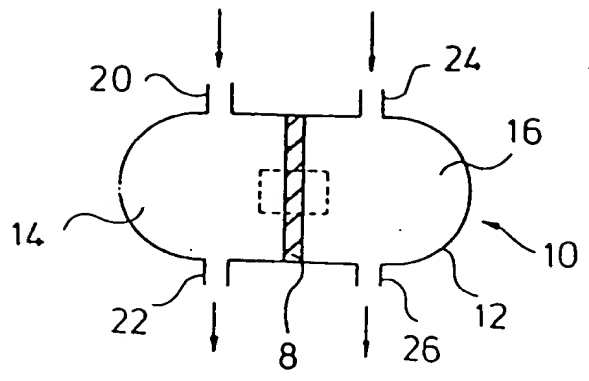


FIG. 1

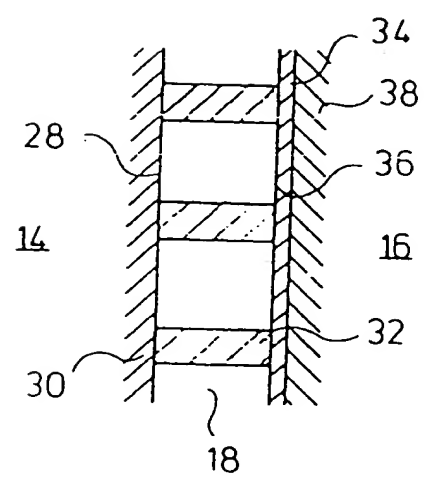


FIG. 2

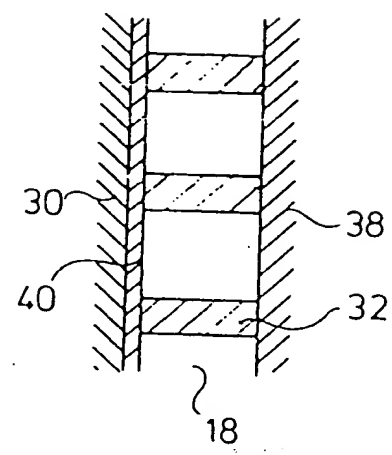


FIG. 3

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**